

Title	超原子価ヨウ素試薬を用いる含硫黄海洋天然物 Makaluvamine Fの全合成研究
Author(s)	江木, 正浩
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41967">https://hdl.handle.net/11094/41967</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	江 木 正 浩
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 15357 号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科薬品化学専攻
学位論文名	超原子価ヨウ素試薬を用いる含硫黄海洋天然物 Makaluvamine F の全合成研究
論文審査委員	(主査) 教授 北 泰行  (副査) 教授 田中 徹明 教授 大森 秀信 教授 今西 武

### 論文内容の要旨

超原子価ヨウ素試薬は、重金属酸化剤に代わる緩和で毒性の低い反応剤として近年、注目を集めている。これまで我々の研究室では、超原子価ヨウ素試薬である phenyliodine (III) bis (trifluoroacetate) (PIFA) を用いて種々の酸化反応、特にフェノール誘導体の酸化反応についての研究を行い、様々な新反応を開発してきた。フェノール類は超原子価ヨウ素試薬と反応すると、フェノール性水酸基と超原子価ヨウ素試薬のヨウ素中心が反応し、求核種が分子間あるいは分子内で攻撃してキノン類あるいはシクロヘキサジエノン体を与える。当研究室ではこれらの反応を利用して抗腫瘍性海洋天然物 discorhabdin C や maritidine、galanthamine、narwedine 等のヒガンバナアルカロイドの全合成にも既に成功している。一方、フェノール類との反応に比べ、フェノールエーテル類と超原子価ヨウ素試薬との反応は殆ど知られていなかった。我々の研究室では最近、極性が高く求核性の低い  $(CF_3)_2CHOH$  や  $CF_3CH_2OH$  を溶媒に用いるとフェノールエーテル類の芳香環上に窒素、酸素、炭素ならびに硫黄求核種を直接導入できることを見出すと共に、本反応が芳香環の一電子酸化により生じるカチオンラジカル中間体を経て反応が進行することを、UVならびに ESR 等の分光化学的手法を用いて明らかにした。

申請者はフェノールエーテル類への求核種導入反応を分子内反応に応用できれば芳香環上に酸素官能基を有する各種複素環化合物を一挙に合成することが可能であると考え、超原子価ヨウ素試薬 PIFA を用いる窒素及び硫黄官能基側鎖を有するフェノールエーテル類の分子内閉環反応の開発研究を行った。その結果、アルキルアジド側鎖を有するフェノールエーテル類を種々のアルコールあるいは水存在下、trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TMSOTf) により活性化された PIFA と反応させることにより、合成化学上有用な化合物であるキノンイミンモノアセタール類並びにキノンイミン類を一挙に収率良く得ることに成功した。本法はアミンとキノンのイミン形成ステップを経ない直接的なキノンイミン類の合成法であり、緩和な条件下収率良く反応が進行する一般性の高い反応である。また、ベンジルチオアルキル側鎖を有するフェノールエーテル類を  $CH_2Cl_2$  中、 $BF_3 \cdot Et_2O$  により活性化された PIFA と反応させると分子内閉環反応が首尾良く進行し、続く  $MeNH_2$  水溶液処理により対応する酸素官能基化された含硫黄複素環化合物類が高収率で得られることを見出した。本反応は通常、種々の酸化剤により容易に酸化されるスルフィドが分子内に存在するにも関わらずスルホキッドやスルホンの副生を完全に抑え、環化成績体のみを得ることができた効果的な反応である。続いて、申請者はこれらの反応を利用する生物活性天然物の全合成研究を行った。

discorhabdin アルカロイド類はニュージーランド産及び沖縄産海綿から単離構造決定されたアルカロイド類であ

り、分子内にピロロイミノキノン骨格及び硫黄原子で架橋された特異な構造を有する多環性の化合物群である。また、これらはいずれも強力な細胞毒性を示すことから新規抗腫瘍リード化合物としても興味を持たれ、合成化学者の標的化合物としても注目されている。しかし、硫黄原子を有する化合物については、*N*, *S*-アセタール骨格が非常に不安定であり骨格構築が困難であるため、これまで全合成例が皆無であった。そこで申請者は硫黄原子で架橋された一連の discorhabdin 類の最初の全合成を達成すべく、その前駆体と考えられる makaluvamine F の全合成研究を行った。

Makaluvamine F の合成において、1) ピロロイミノキノン骨格の効率的な構築、2) 酸素官能基化されたジヒドロベンゾチオフェン環の構築、3) 環状スルフィドの硫黄原子  $\alpha$  位炭素へのアミノ基の導入が鍵となる。そこで申請者は先に開発したイミノキノン合成法並びに含硫黄複素環化合物合成法の全合成への適用を検討した。その結果、1 位窒素原子をアセチル基やベンゾイル基で保護したアルキルアジド側鎖を有するインドール類を PIFA-TMSOTf との反応に付すことにより閉環後、一挙に脱保護まで進行しピロロイミノキノンを直接得ることに成功した。また、PIFA-BF<sub>3</sub>・Et<sub>2</sub>O を用いることにより目的の位置が官能基化されたジヒドロベンゾチオフェン骨格を短工程で合成することができた。さらに、得られたジヒドロベンゾチオフェンの硫黄原子  $\alpha$  位炭素への窒素官能基の導入においても、CH<sub>3</sub>CN 中、azido trimethylsilane (TMSN<sub>3</sub>) 存在下で超原子価ヨウ素試薬である iodosobenzene を用いる環状スルフィド類の  $\alpha$  位炭素へのアジド基導入反応を開発し、これまで合成が困難であった *N*, *S*-アセタール骨格の構築に成功した。得られたアジド体をアミン体に変換後、ピロロイミノキノンと縮合させることにより含硫黄抗腫瘍アルカロイド makaluvamine F の世界で最初の全合成に成功した。

#### 論文審査の結果の要旨

近年、超原子価ヨウ素試薬は、重金属酸化剤と類似した反応性を示し、かつ、それらと比較して毒性が低いために多くの注目を集めている。一方、これまで、フェノール誘導体における炭素-炭素結合形成反応は、合成化学的ではなく生合成機構的にも極めて重要な反応として、重金属酸化剤を用いる反応が多く報告されている。

こういった背景下、江木君は、超原子価ヨウ素試薬を用い、フェノールエーテル類の分子内求核種導入反応を開発し、アルキルアジド側鎖を有するフェノールエーテル類から一挙にキノンイミン及びキノンイミンモノアセタールを、またベンジルチオアルキル側鎖を有するフェノールエーテル類からジヒドロベンゾチオフェン類の合成法を確立した。また環状スルフィドの  $\alpha$  位へアジド基を導入する方法を開発し、これからの反応を組み合わせ、含硫黄海洋天然物 makaluvamine の最初のラセミ全合成に成功した。

以上の成果は、博士(薬学)の学位論文に値するものと認める。